

AD

Relevant Passages of JP 7-258082

Vitamin E Formulation

The present invention relates to a vitamin E formulation which allows vitamin E to be easily absorbed by body when orally administered and has a high storage stability.

.....

The present invention provides a vitamin E formulation containing:

- (a) vitamin E;
- (b) an unsaturated fatty acid; and
- (b) a hydrophilic no-ionic surfactant.

Examples of component (a) include d- α -tocopherol, dl- α -tocopherol and an ester thereof.

.....

Examples of component (b) include unsaturated fatty acids having 14-22 of carbon atoms, preferably oleic acid, elaidic acid, erucic acid, brassidic acid, linoleic acid, linolenic acid, and arachidonic acid.

.....

Preferred dosage form of the composition according to the present invention is a soft capsule or a hard capsule. A soft capsule is especially preferable.

.....

Examples 1-2 and Comparative Examples 1-4

The materials shown in Table 1 were mixed to form a solution and then the solution was encapsulated into a soft capsule (4 oval).

Table 1

Components	Ex.1	2	Com.Ex.1	2	3	4
Vitamin E (free)	49.5	47.5	50	49.75	45	50
Oleic acid	49.5	47.5	50	49.75	45	40
Polysolvate80	1.0	5.0	-	0.5	10.0	5.0
Medium chain fatty acid triglyceride	-	-	-	-	-	5.0

Ex.: Example, Com.Ex.: Comparative Example

.....

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-258082

(43) 公開日 平成7年(1995)10月9日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/355 47/12	ADL	E		

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平6-49076

(22) 出願日 平成6年(1994)3月18日

(71) 出願人 000102496

エスエス製薬株式会社

東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号

(72) 発明者 倉住 敏明

千葉県成田市玉造7-15-57

(72) 発明者 金子 哲男

千葉県成田市玉造2-23-7

(72) 発明者 村田 豊

千葉県印旛郡印旛村平賀学園台3-17-10

(72) 発明者 大塚 茂則

千葉県千葉市寒川町3-60

(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビタミンE製剤組成物

(57) 【要約】

【構成】 (a) ビタミンE 35~54重量%、(b) 不飽和脂肪酸45~60重量%、及び(c) HLBが10以上の親水性非イオン界面活性剤0.8~5重量%を含有するビタミンE製剤組成物。

【効果】 本発明のV. E製剤組成物はV. Eの腸管においての吸収が優れており、しかも経時的に安定で濁りを生じない。

【特許請求の範囲】

- (a) ビタミンE
 (b) 不飽和脂肪酸
 (c) HLBが10以上の親水性非イオン界面活性剤 0.8~5重量%

を含有するビタミンE製剤組成物。

【請求項2】 不飽和脂肪酸がオレイン酸であり、HLBが10以上の親水性非イオン界面活性剤がポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである請求項1記載のビタミンE製剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、経口投与したときにビタミンEが良好に人体に吸収され、しかも保存安定性に優れたビタミンE製剤組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】ビタミンEは、有効な抗酸化剤であり、過酸化脂質の増加を防止し、生体膜を安定化する重要な薬物である。ビタミンE（以下V. Eという）には天然型（d体）と合成型（dl体）とがあり、それぞれにフリー体、エステル体がある。効力（生理活性）の強さは、天然型フリー体>天然型エステル体>合成型フリー体>合成型エステル体の順といわれている。実際に製剤として使用されているのは、エステル体として安定化したV. E酢酸エステルが多く、植物油等を賦形剤とした軟カプセル剤、マンニトール等を賦形剤とした錠散剤として調製されている。これらV. Eは、フリー体はそのままエステル体は胆汁、脾液で加水分解されてフリー体となり、次いで、これらフリー体のV. Eはミセル中に分散され腸管から吸収されて薬効を発揮する。

【0003】しかしながら、脂溶性薬物であるV. Eは、難吸収性薬物として知られており、生理活性の高い天然型フリー体（d- α -トコフェロール）を使用してもその吸収は十分ではない。

【0004】従って、吸収を促進するための製剤的工夫が種々なされてきた。この例としては、そのV. Eにオレイン酸とレシチンを配合した製剤があり（特開平2-4712号）、高い吸収が認められている。しかしながら※

- (a) ビタミンE
 (b) 不飽和脂肪酸
 (c) HLBが10以上の親水性非イオン界面活性剤 0.8~5重量%

を含有するビタミンE製剤組成物を提供するものである。

【0009】本発明に用いる（a）成分のビタミンEは、d- α -トコフェロール、dl- α -トコフェロール及びこれらのエステル体のいずれであってもよい。ビタミンEの配合量は組成物中35~54重量%含有せしめることが必要であるが、40~54重量%がより好ましく、約50重量%が特に好ましい。35重量%未満では製剤中のV. E含量が少なくなるため製剤上好ましくなく、54重量%を超えると成分（b）及び（c）の配合

* * 【請求項1】 次の成分（a）、（b）及び（c）：

- 35~54重量%、
 45~60重量%、

※ら、この製剤はフリー体を使用した場合に経時的に濁りが生じ、不安定であった。一方、界面活性剤の配合により吸収促進を高める技術（特開平1-128921号、特開平1-238526号、特開平1-279829号）も報告されているが、これもまたフリー体を使用した場合に経時的に濁りが生じてしまうという欠点があった。このように、これら従来の技術では、安定で透明な軟カプセル剤を得ることは困難であった。

【0005】かかる観点から本発明者らは種々検討し、V. Eに不飽和脂肪酸及び親水性界面活性剤を配合することにより、V. Eの吸収性と安定性の良好な製剤が得られることを見出し、先に特許出願した（特開平5-32547号公報）。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、この製剤もV. Eの吸収性という面では未だ十分に満足できるレベルではなく、更に吸収性の向上したV. E製剤への開発が望まれていた。従って、本発明の目的は安定性が良好で、経口吸収性が更に向上したV. E製剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、V. Eの配合量を35~54重量%とし、不飽和脂肪酸の配合量を45~60重量%と従来の製剤よりも多量に配合すれば、HLBが10以上である親水性非イオン界面活性剤の配合量が0.8~5重量%という少量であってもV. Eの吸収性が顕著に向上し、かつ経時的に安定で濁りを生じない透明な製剤組成物が得られることを見出し本発明を完成した。

【0008】すなわち、本発明は次の成分（a）、（b）及び（c）：

- 35~54重量%、
 45~60重量%、

量が不足するため、吸収性向上及び安定化作用が十分に得られなくなる。

【0010】（b）成分の不飽和脂肪酸としては、例えば炭素数14~22の不飽和脂肪酸が挙げられ、より好ましくはツズ酸、オレイン酸、エライジン酸、エルカ酸、ブラシジン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸等が挙げられる。このうち、オレイン酸がV. Eの吸収性向上の面から特に好ましい。（b）成分の配合量は、45~60重量%であるが、45~55重量%がより好ましく、約50重量%が特に好ましい。45重量%

未滴では充分なV. E吸収性向上作用が得られず、60重量%を超えるとV. Eの配合量が少なくなるので製剤上好ましくない。

【0011】(c)成分のHLBが10以上の親水性非イオン界面活性剤としては、HLBがこの範囲内のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等が挙げられるが、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが特に好ましい。かかる好ましいポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、ポリソルベート80が挙げられ、例えばTO-10M(日光ケミカルズ(株)製)、OT-221(日本油脂(株)製)、Tween 80等として市販されているものを使用することができる。(c)成分の配合量は0.8~5重量%であるが約1重量%が特に好ましい。1重量%未満ではV. Eの吸収性向上作用が充分でなく、5重量%を超えてもV. Eの吸収性向上作用は低下する。また(c)成分を多量に配合することは医薬品としては好ましくない。

【0012】V. Eの吸収性の面からは(a)成分：(b)成分：(c)成分の配合比は重量比で0.8~1.2:0.8~1.2:0.01~0.2が好ましく、約1:1:0.02が特に好ましい。

*

成 分	比 較 例		実 施 例		比 較 例	
	1	2	1	2	3	4 ^{*2}
V. E (フリー体)	50	49.75	49.5	47.5	45	50
オレイン酸	50	49.75	49.5	47.5	45	40
ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル ^{*1}	—	0.5	1.0	5.0	10.0	5.0
中鎖脂肪酸トリグリセリド	—	—	—	—	—	5.0

*1: ポリソルベート80

*2: 特開平5-32547号公報実施例1の軟カプセル

【0019】試験例1(吸収性試験)

供試動物は10週齢(290~320g)のSD系雄性ラット(日本SLC(株))を用いた。約24時間絶食させたラットに胃ゾンデを用いてV. Eとして600mg/kgの表1の実施例1~2及び比較例1~3の製剤を経口投与し、更に水1mlを投与した。各製剤投与前、投与後、4、6、8、10、12、14及び24時間にジエチルエーテルで麻酔し、眼窩静脈叢よりヘパリンの入ったスピッチに約0.5ml採血した。血液は4℃、3000rpmで10分間遠心分離して血漿を得、-20℃で保存し、次の方法で血中V. E濃度を測定した。得られた血漿200μlを正確に量り、これに1%アスコルビン酸ナトリウム溶液1ml及びエタノール1mlを加え攪拌し、更に0.01%BHT・ヘキサン溶液5mlを加えて20分間振とう後、遠心分離し、ヘキサン層4mlを分取

*【0013】本発明の組成物の好ましい剤型は特に限定されないが軟カプセル又は硬カプセル剤とすることが好ましい。また多孔性無機物に吸着せしめた錠剤、散剤として用いることもできる。就中、軟カプセル剤が特に好ましい。

【0014】本発明の組成物には、本発明の効果をさまたげない限り、上記必須成分の他に、他の成分を配合することができる。この成分としては、植物油等の油脂類、プロピレングリコール、エタノール等のアルコール類、他のビタミン類等が挙げられる。

【0015】

【発明の効果】本発明のV. E製剤組成物は、V. Eの腸管における吸収に優れており、しかも経時的に安定で、濁りを生じない優れたものである。

【0016】

【実施例】以下に試験例及び実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。

【0017】実施例1~2及び比較例1~4

表1に示す組成の内容物を室温で混合溶解し、透明溶液とした後、常法に従って軟カプセル(4号オーバル)に充填した。

【0018】

【表1】

した。そのヘキサン層は窒素ガス下で溶媒を留去した。残渣をエタノール200μlに溶解し、その20μlを下記に示した条件の高速液体クロマトグラフィに注入した。得られたピーク面積及び各供試動物より得た絶対検量線より、血漿中V. E濃度を算出した。なお、V. Eの検量線は1~50μg/mlの範囲で良好な直線性を示した。

【0020】<HPLC測定条件>

ポンプ : 島津 LC-6A

検出器 : 日立 F-1050

自動試料注入装置 : 協和 KSP-600

データ処理装置 : 島津 C-R4A クロマトバック

ガードカラム : ODS-120T (内径3.2mm, 長さ15mm)

メインカラム : ODS-120T (内径4.6mm,

長さ250mm)

移動相 : メタノール

流速 : 1.1ml/min

波長 : 励起波長 298nm

測定波長 325nm

カラム温度 : 40℃

【0021】得られた結果より、血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₂₄)を求め、表2に示した。なお、比較例4のカプセルの場合は特開平5-32547号公報記載のデータを示した。

【0022】

【表2】

	AUC ₀₋₂₄ (μg・h/ml)
比較例1	181.3±10.2
比較例2	184.3±42.7
実施例1	246.1±34.0
実施例2	225.2±15.2
比較例3	129.7±14.2
比較例4	202.3±36.8

*【0023】表2の結果より、本発明のV.E製剤はV.E吸収性が極めて優れていることがわかる。特に特開平5-32547号公報記載の製剤に比べて約1.2倍の吸収性を有していることが判明した。

【0024】試験例2

実施例1～2の内容物20mlをガラスビンに入れ、40℃、湿度75%の条件下に開放状態及び密封状態で保管し、性状を観察した。結果を表3に示す。

【0025】

10 【表3】

	解放状態1週間	密封状態1ヶ月
実施例1	透明	透明
実施例2	透明	透明

【0026】表3より本発明V.E製剤は長期間透明であり、安定性も良好であることが判明した。

20

*

フロントページの続き

(72)発明者 須賀 逸人
千葉県千葉市宮野木町241-48

(72)発明者 今森 勝美
千葉県四街道市下志津新田2521-86

(72)発明者 岩佐 曜
千葉県四街道市鹿渡886-16